
CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
PHARMACOLOGIQUE DES ESTERS
D'AMINO-ALCOOLS DOUÉS DE PROPRIÉTÉS
ANTISPASMODIQUES

THESE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le juillet 1942

PAR

Luc GOURDON

Né le 3 décembre 1919 à Billy-Montigny (P.-de-C.)

Pharmacien

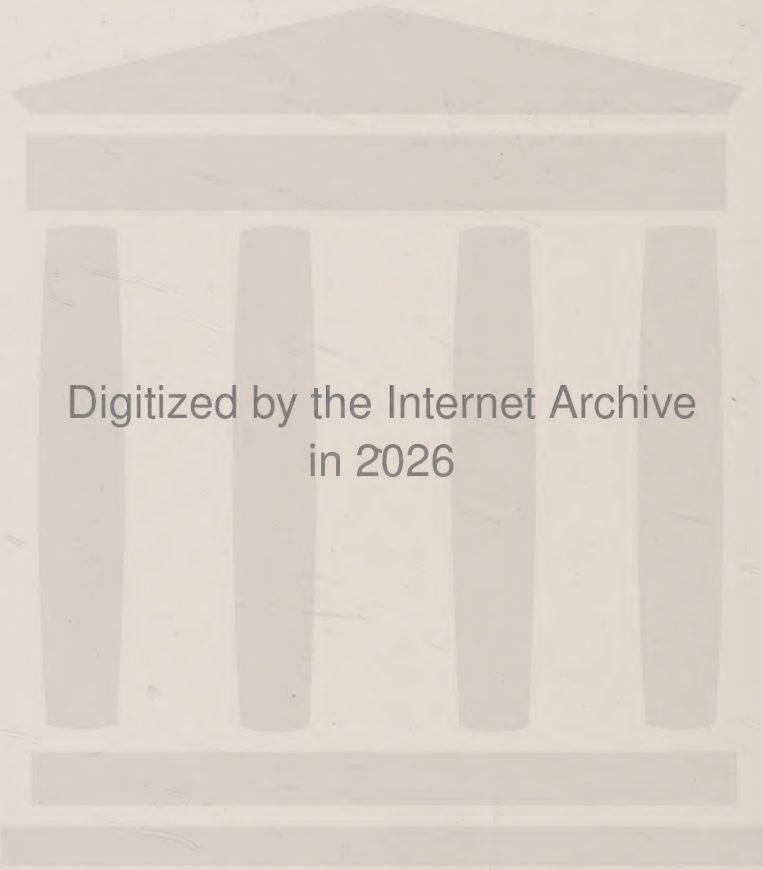
Ex-Préparateur à la Faculté de Médecine et Pharmacie de Lille
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Examineurs
de la Thèse

MM. les Professeurs
F. MERCIER, Président
VIGNOLI
BALANSARD
DELPHAUT

Imprimerie D. D.
83, rue Saint-Jacques,
Marseille

—
1942



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Contribution à l'étude pharmacologique
des esters d'amino-alcools doués de propriétés
antispasmodiques**

**FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE DE PHARMACIE
DE MARSEILLE**

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
PHARMACOLOGIQUE DES ESTERS
D'AMINO-ALCOOLS DOUÉS DE PROPRIÉTÉS
ANTISPASMODIQUES**

THESE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le juillet 1942

PAR

Luc GOURDON

Né le 3 décembre 1919 à Billy-Montigny (P.-de-C.)

Pharmacien

Ex-Préparateur à la Faculté de Médecine et Pharmacie de Lille
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Examineurs
de la Thèse

MM. les Professeurs
F. MERCIER, Président
VIGNOLI
BALANSARD
DELPHAUT

Imprimerie D. D.
83, rue Saint-Jacques,
Marseille

—
1942

PERSONNEL ENSEIGNANT
DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL

Assesseur : F. MERCIER

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires : MM. MOITESSIER, CASSOUTE
OLMER, GAUJOUX, COTTE, AUBARET

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{me} PEROL

PROFESSEURS :



<i>Anatomie</i>	CORSY
<i>Anatomie Pathologique et Pathologie Expérimentale</i> ..	CORNIL
<i>Bactériologie</i>	ROUSLACROIX
<i>Chimie Analytique et Hydrologie</i>	RIMATTEI
<i>Chimie Médicale</i>	ROCHE
<i>Clinique Chirurgicale</i>	FIOLE
<i>Clinique Chirurgicale</i>	BOURDE
<i>Clinique Exotique</i>	HECKENROTH
<i>Clinique des Maladies Nerveuses</i>	ROGER
<i>Clinique Médicale</i>	AUDIBERT
<i>Clinique Médicale</i>	MATTEI
<i>Clinique Médicale</i>	MONGES
<i>Clinique Médicale Infantile</i>	GIRAUD
<i>Clinique Obstétricale</i>	VAYSSIERE
<i>Clinique Ophtalmologique</i>	JAYLE
<i>Clinique Oto-Rhino-Laryngologique</i>	BREMOND
<i>Clinique Urologique</i>	CHAUVIN
<i>Histoire Naturelle</i>	N...
<i>Histologie</i>	ROMIEU
<i>Hygiène Générale et Coloniale</i>	VIOLE
<i>Médecine Légale</i>	MOSINGER
<i>Parasitologie</i>	JOYEUX
<i>Pathologie Chirurgicale</i>	MOIROUD
<i>Pharmacodynamie et Matière Médicale</i>	F. MERCIER
<i>Pharmacie</i>	VIGNOLI
<i>Physiologie</i>	MALMEJAC
<i>Physique</i>	CHEVALIER
<i>Thérapeutique</i>	POINSO
<i>Professeur sans chaire</i>	POURSINES

Chargé de Cours :

Clinique Dermatologique VIGNE

Agrégé en exercice :

MM. SAUTET
DUBOULOZ
PIERI
BERTHIER
BALANSARD
BRAHIC
FIGARELLA
ARNOUX
CHOSSON

MM. DELPHAUT
R. IMBERT
PAILLAS
AUDIER
DOR
RECORDIER
SALMON

Agrégés libres :

MM. QUINTARET

Chargés des fonctions d'agrégé :

Chimie médicale DERRIEN
Physiologie DONNET

Chargés de Cours complémentaires :

<i>Anatomie descriptive et topographique</i>	SALMON
<i>Chimie minérale</i>	ARNOUX
<i>Clinique des maladies contagieuses</i>	PERIOT
<i>Médecine opératoire</i>	DOR
<i>Microbiologie</i>	BOYER
<i>Neuro-Chirurgie</i>	ARNAUD
<i>Obstétrique</i>	CHOSSON
<i>Pharmacodynamie aux Pharmaciens</i>	DELPHAUT
<i>Psychiatrie</i>	ALLIEZ
<i>Toxicologie</i>	GUILLOT
<i>Clinique stomatologique</i>	ACHARD

A MA MERE, A MON PERE

Que j'unis dans la même affection
profonde, je dédie ce travail, faible
témoignage d'amour filial et de reconnaissance.

A MES PARENTS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A M. LE PROFESSEUR F. MERCIER

Près de qui j'ai trouvé un si réconfortant accueil.

Hommage de profonde reconnaissance et de mes sentiments respectueux et dévoués,

A M. LE DOCTEUR J. DELPHAUT
Agrégé

Hommages respectueux et sincère
reconnaissance.

A M^{lle} SUZANNE MACARY
Assistante de Pharmacodynamie

Vifs et sincères remerciements pour
son aide efficace.

A M. LE PROFESSEUR F. COUTELEN

A M. LE DOCTEUR L. DEBLOCH

Ils ont guidé mes premiers pas,
qu'ils veuillent trouver ici l'expression
de ma respectueuse et profonde reconnaissance.

A MON JURY DE THESE
Très respectueusement.

Le plan de ce travail comporte trois parties :

— Dans *une première partie*, nous avons réuni l'introduction chimique et pharmacologique nécessaire à la connaissance élémentaire de ces composés.

— Dans *une deuxième partie*, nous avons rapporté les résultats des expériences effectuées sur l'action de deux nouveaux antispasmodiques de synthèse.

— La *troisième partie* comprend les conclusions de notre travail.

Première Partie

INTRODUCTION

On appelle antispasmodiques les médicaments capables d'amener la disparition des contractions (les crampes) des muscles lisses, par exemple des bronches, de l'intestin, de l'estomac et de la vésicule biliaire.

L'étude des deux grands alcaloïdes, antispasmodiques naturels, l'atropine et la papavérine, a montré que l'*atropine* est particulièrement active vis-à-vis des spasmes provoqués par l'*acétylcholine* tandis que la *papavérine* réagit, au contraire, sur les contractions amenées par l'addition d'une dose appropriée de *chlorure de Baryum*. L'action de l'atropine est dite *neurotrope* ; celle de la papavérine *musculotrope*. L'atropine est vingt-cinq fois plus active que la papavérine sur un spasme produit par l'acétycholiné, poison nerveux ; en revanche, l'alcaloïde de l'opium est autant de fois plus efficace qu'elle sur la contracture provoquée par le chlorure de Baryum, poison musculaire.

La toxicité relative de ces deux alcaloïdes a amené la recherche et la préparation d'antispasmodiques de synthèse dont les plus intéressants sont des *esters d'amino-alcools et d'acides*. Fromherz a étudié, en 1933, les propriétés de l'ester tropique du 3-diéthyl-amino-2-diméthyl 1 Propanol et de

ses dérivés. En 1936, Kreitmann a fait l'étude de l'action antispasmodique du benzilate de pseudo-tropine ; R. Meier Johnson et Reynolds, celle du diphénylacétate du diéthylamino-éthanol, et B.-N. Halpern, en 1937, reprenait l'étude générale de ces dérivés, en préparait plus de soixante pour étudier plus particulièrement deux d'entre eux : le « phényl-propylacétate du diéthylamino-éthanol » et « l'α-phényl-valérate du diéthylamino-éthanol ».

L'on a représenté la constitution chimique générale de ces corps par la formule :

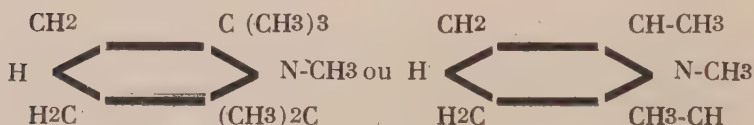


où :

R₁ désigne le résidu d'un acide ;

R₂ une chaîne bivalente telle que $(\text{C H}_2)_2 - (\text{C H}_2)_3 - \text{C H} (\text{CH}_2)_3$,

ou le résidu d'une hydroxypipéridine telle que :



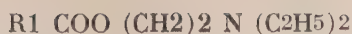
X une chaîne monovalente CH₃, C₂H₅, C₄H₉.

On peut, suivant Halpern (5), les classer en :

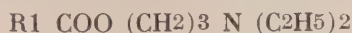
- esters d'acides gras,
- esters d'acides aromatiques,
- esters aryl-aliphatiques,
- esters alpha-phényl-aliphatiques,
- esters d'autres acides.

1 - Esters d'acides gras.

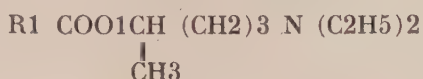
Esters d'acides gras : Ethyl-butylacétate et dibutylacétate du diéthylamino-éthanol ;



Dibutylacétate du diéthylamino-1 propanol-3 :



Acétate-propionate, n-butyrate, diéthylacétate, étylbutylacétate et dibutylacétate du diéthylamino-1-pentanol-4 :

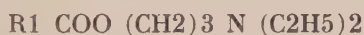


2 - Esters aromatiques.

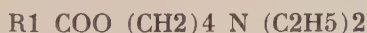
Esters aromatiques : benzoate, p. nitro et p. aminobenzoate du diéthylamino-1-pentanol-4.

3 - Esters aryl-aliphatiques.

Esters aryl-aliphatiques phénylacétate, cinnamate et pipéronyl-acrylate du diéthylamino-éthanol, phénylacétate du diéthylamino-1 propanol-3 :



Phénylacétate du diéthylamino-1-butanol-3 :



Phénylacétate, phénylpropionate, cinnamate, pipéronylacrylate et anisylacrylate du diéthylamino-1 pentanol-4 cinnamate du diéthylamino-1 diméthyl-2-2 propanol-3 :



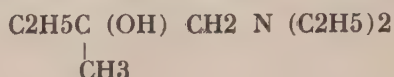
Cinnamate de l'hydroxy-4 triméthyl-1-2-3 pipéridine.

Cinnamate de l'hydroxy-4 pentaméthyl-1-2-2-5-5-pipéridine.

Cinnamate de l'éthanol-morpholine :



Cinnamate du diéthylamino-1 méthyl-2 butanol-2 :



4 - Esters alpha-phénylaliphatiques.

C_6H_5 (R) CH-COOR₁ α phénylacétates, butyrates, n-valérates, vinylacétates et n-caproates des diéthylamino-1-éthanol, propanol-3 et pentanol-4 ; isoamyl-phényl-acétate et x-phénylpélargonate du diéthylamino-éthanol ; x-phénylbutyrate du diméthylamino et du dibutylamino-1 propanol-3, x-phényl-butyrate et valérate de l'éthanol-morpholine.

5 - Autres esters.

Autres esters : Diphénylacétates du diéthylamino éthanol, pentanol-4, benzilate du diéthylamino-éthanol propanol-3-pentanol.

Acétylmandélate du diéthylamino-1 pentanol-4.

Diphénoxyacétates du diéthylamino-éthanol et du diéthylamino-1 pentanol-4.

α -phénoxy-isobutyrate du diéthylamino-éthanol et du diéthylamino-1 pentanol-4. Phénoxy et phényl-acétate du diéthylamino-éthanol.

On a utilisé le plus fréquemment ces esters sous la forme de leurs chlorhydrates, parfois on a fait des iodométhylates et des phosphates.

L'intérêt de ces corps réside en leur toxicité moindre que celle de l'atropine et de la papavérine pour une action spasmolytique plus générale s'exerçant vis-à-vis des spasmes acétycholiniques et vis-à-vis des contractions provoquées par l'addition de chlorure de Baryum.

La toxicité a été étudiée surtout chez la souris et le lapin, l'action antispasmodique sur des organes isolés tels que l'intestin, l'utérus isolé de cobaye, la corne utérine de lapin, la vessie isolée de lapin, et sur des organes *in vivo*. On a fait en outre l'étude de leur action sur le vague, la pression artérielle, la sécrétion salivaire, la pupille.

Toxicité. — La toxicité de ces différents corps, établie

par comparaisons de leurs doses léthales chez la souris et le lapin avec l'atropine et la papavérine s'exprime généralement en mg/kg. L'on a obtenu, pour les plus importants, le rapport suivant :

I - CHEZ LA SOURIS

<i>Nom du produit</i>	<i>V. Hypodermique</i>	<i>V. Veineuse</i>
Atropine	550 à 650	65 à 70
Papavérine	150 à 200	25
α phényl-valérate du diéthylamino-éthanol	1.500 à 1.600	50 à 60
Diphénylacétate du diéthylamino-éthanol	1.250 à 1.500	35 à 40
Pour l'acétyl-tropate du diéthylamino-diméthyl-2-2 propanol-3	1.750 à 1.250	80 à 70

II - CHEZ LE LAPIN

<i>Nom du produit</i>	<i>V. Hypodermique</i>	<i>V. Veineuse</i>
Atropine	500 à 550	50 à 55
Papavérine		30 à 25
α phényl		
Valérate du diéthyl-amino-éthanol	1.300 à 1.500	20 à 22
Diphényl-acétate du diéthylamino-éthanol		20 à 25
Acétyl-tropate du diéthyl-amino - 1 diméthyl-2-2 propanol-3	550 à 650	35 à 40

Des chiffres précédents, il résulte que la toxicité de ces spasmolytiques de synthèse est variable suivant le mode d'introduction : généralement bien moins toxiques que la papavérine ou l'atropine par voie hypodermique, ils deviennent souvent un peu plus toxiques que les alcaloïdes par voie intraveineuse. On a montré, d'autre part, qu'ils sont plus toxiques par voie orale que par voie hypodermique. Les symptômes de l'intoxication sont considérablement écourtés lors de l'injection intra-veineuse : l'animal succombe ou se rétablit après quelques minutes. Par voie hypodermique l'on constate d'abord un état d'excitation puis de l'ataxie, de la dyspnée, des convulsions et la mort par arrêt respiratoire.

C'est surtout sur l'*appareil digestif* que l'on a étudié l'action antispasmodique de ces substances, *in vitro* sur l'intestin isolé, *in vivo* sur l'intestin *in situ*.

I. — SUR L'INTESTIN ISOLÉ

On a utilisé la technique classique de Magnus, l'organe était plongé dans un récipient contenant cinquante centimètres cubes de Tyrode oxygéné et maintenu à la température constante de 38°. L'inscription a été réalisée à l'aide du levier de Dale. L'on réalise ainsi un véritable dosage biologique car l'intestin isolé est un test très sensible aux réactions constantes, ce qui permet, après lavage sérieux, de comparer plusieurs produits en demeurant dans les mêmes conditions expérimentales. De plus on peut facilement contrôler si l'action du produit est neurale (acétylcholine) ou si elle est musculaire (chlorure de Baryum) ou si elle double. M. Halpern a établi une sorte de *coefficient thérapeutique* en calculant le rapport entre la dose léthale chez la souris par voie hypodermique, soit : T et la dose spasmolytique sur l'intestin isolé de lapin, soit A. Il exprime cette dose spasmolytique par un index arbitrairement choisi en attribuant l'index 1 à la dose minimum d'atropine capable de relacher de 80 à 100 % le spasme amené par l'acétylcholine (neurotrope) à la dose minima de papavérine relachant de 80 à 100 % le spasme provoqué par le chlorure de Baryum (musculotrope). C'est ainsi que l'on a obtenu pour les antispasmodiques de synthèse les doses suivantes en milligrammes :

NOM DU PRODUIT	DOSES		Coefficient thérapeutique		
	agissant sur l'intestin isolé du lapin	relâchant de 80 à 100 % le spasme acétyl-cholinique	neurotrophe musculotrope		
Papavérine	0,5 à 0,8	0,5	0,8	25	150
Atropine	Très variable	0,02 à 0,03	➤ 25	600	6
α Phénylvalérate du diéthyl-amino-éthanol	0,05 à 0,1	0,05 à 0,1	0,75 à 1	470	905
Diphényl-acétate du diéthyl-amino-éthanol	0,07 à 0,1	0,1 à 0,12	1	319	687
Acétyl-tropate du diéthyl-amino-1-diméthyl-2-2-propanol-3 ..	0,1	0,2 à 0,3	10	145	87

L'on voit que si l'atropine a une action surtout neurotrophe et la papavérine un effet musculotrope, les esters possèdent une fonction *musculotrope et neurotrophe*. Seuls les esters d'amino-pentanol se comportent comme des poisons musculotropes analogues à la papavérine. Les esters d'amino-pentanol sont en général plus actifs que les esters d'amino-éthanol mais moins intéressants cependant car leur toxicité croît plus vite que leur activité. C'est dans la lignée des acides alpha-arylaliphatiques du type Ar/R CH-COOH que l'on trouve les esters les plus actifs comme l'α phénylvalérate du diéthylamino-éthanol.

II. — ACTION SUR L'INTESTIN « IN VIVO »

L'on a opéré sur le cobaye, le chien, le lapin, en suivant deux techniques différentes selon l'animal choisi. Pour le cobaye et le lapin, on met à jour, après anesthésie à l'uréthane, et par une laparotomie médiane, les anses intestinales. On isole 10 à 15 cm. d'intestin grêle dans la partie

inférieure du jéjunum ou dans la partie supérieure de l'iléon. On fait une ligature du côté oral ; du côté aboral, on introduit dans une incision linéaire de l'intestin, en direction du pylore, une canule de verre sur laquelle on fait une deuxième ligature. L'on procède alors à un rapide nettoyage de l'intestin avec du sérum physiologique à 37°. Il faut éviter de distendre par trop l'organe tout en le nettoyant suffisamment pour ne pas avoir d'obstruction de la canule. Après un repos d'une heure environ, on remplit l'anse intestinale de sérum de Ringer, on relie la canule à un manomètre à eau par un tube de caoutchouc contenant également du sérum tiédi. Un tambour amène l'inscription des variations du manomètre.

Chez le chien, après incision linéaire de la paroi intestinale du côté aboral, on introduit une canule en verre coudée munie à l'extrémité d'un petit ballon, le tout est rempli d'eau tiède et relié à un manomètre à eau dont les modifications à la pression sont inscrites à l'aide d'un tambour de Marey. L'on remet les organes dans la cavité abdominale que l'on referme avec quelques points de suture. On respecte ainsi la vascularisation et l'innervation de l'organe.

La pilocarpine en injection intra-veineuse a été préférée à l'acétylcholine provoquant un spasme trop éphémère. L'on ne peut, avec cette technique, établir de comparaison entre deux substances sur le même organe du même animal car, au bout de quelque temps, trois ou quatre heures environ, l'état physiologique et anatomique de l'organe est profondément modifié par la stase intestinale amenée par l'expérience. L'on a constaté ainsi que les substances gardaient *in vivo* l'activité établie *in vitro*, leur pouvoir spasmodique est très inégal. On a complété son étude en vérifiant l'action de ces esters sur l'appareil génito-urinaire.

SUR L'UTÉRUS ISOLÉ.

Sur l'utérus isolé de cobaye plongé dans un récipient contenant 50 cc. de solution de Tyrode et contracté par l'infundibuline R. P., le chlorure de Baryum, la pilocarpine : l'acétyl-tropate du diéthyl-amino-1 diméthyl-2-2 propanol-3 et l'atropine substances surtout neurotropes sont bien moins actives que l' α phényl-valérate du diéthylamino-éthanol, que le diphénylacétate du diéthylamino éthanol, que la papavérine poison musculaire, l'hormone posthypophysaire agis-

sant comme excitant musculaire. On retrouve les mêmes rapports d'activité sur la corne utérine de lapin mise en état de spasme par l'adrénaline.

SUR LA VESSIE ISOLÉE DE LAPIN.

Sur la *vessie isolée de lapin* contractée par la pilocarpine, l'atropine est cinq fois plus efficace que l' α phényl-calérate du diéthylamino-éthanol lui-même plus actif que la papavérine d'action moindre.

L'ACTION MYDRIATIQUE.

L'action mydriatique de l' α phényl-valérate du diéthylamino-éthanol, du diphényl-acétate du diéthylamino-éthanol, de l'acétyl-tropate du diéthylamino-1-diméthyl 2-2 propanol-3 est au moins 5.000 fois plus faible que celle de l'atropine. Pour les autres esters, le pouvoir mydriatique est très variable, c'est ainsi qu'il est nul pour le cinnamate du diéthylamino-pentanol.

ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE.

Aux doses habituelles, ces esters ne font pas varier, d'une façon notable, la pression artérielle normale ; seules les doses élevées amènent une hypotension. A la suite de l'injection d'un corps hypertensif comme le chlorure de Barium, ces esters abaissent la tension et la ramènent à son niveau normal.

ACTION SUR LE CŒUR ISOLÉ DE GRENOUILLE.

L'effet produit varie avec l'ester employé, c'est ainsi que le cinnamate du diéthylamino-pentanol est légèrement toxique, même aux doses spasmolytiques il produit un effet inotrope et chromotrope négatif, tandis que les autres esters ne sont pas toxiques.

L' α phényl valérate du diéthylamino-propanol ou « Propivane ».

Le diphényl-acétate du diéthylamino-éthanol ou « Trasantine » et l'ester tropique du 3-diéthylamino-2-2-diméthylpropanol ou « Syntropan » ont été étudiés plus particulièrement.

*L'αphényl valérate du diéthyl-amino-éthanol
ou « Propivane »*

Les essais montrent qu'à la dose de 3 à 5 mg. par kg., le corps injecté par voie intra-veineuse relâche les contractions spasmodiques de l'intestin ou de la vessie « in situ » amenées par la pilocarpine aussi bien que par le chlorure de baryum. Chez le lapin, quand on emploie le chlorure de baryum, les contractions d'abord calmées réapparaissent au bout de 3 à 7 minutes, elles sont énergiques mais espacées.

L'étude radiologique des modifications du transit gastro-intestinal sur l'influence de l'αphényl valérate du diéthyl amino-éthanol a montré qu'il exerçait une action inhibitrice considérable sur la motilité gastrique : la géobarine administrée à jeun chez le rat à la dose de 2 cc., soit par voie orale, soit par voie rectale, alors que l'on donne le propivane par voie hypodermique demeure très longtemps dans l'estomac. Sur l'intestin grêle, l'activité de l'αphényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol est légèrement plus faible que celle de l'atropine, alors que sur la motilité du côlon elle est plus grande que celle de la Papavérine.

Ce spasmolytique synthétique a une action dissociée sur les diverses fonctions végétatives dépendant du système nerveux parasympathique. C'est ainsi qu'il respecte la fonction sécrétoire alors que l'atropine supprime motilité et sécrétion.

Le Propivane supprime l'action de l'acétylcholine, arrêtant les contractions du cœur isolé de grenouille à une concentration de 1 : 107, lorsque l'on arrive à une concentration de 2 : 105. L'atropine agit à des doses plus faibles, concentration égale à celle de l'acétylcholine et d'une façon plus durable, car elle se fixe sur le myocarde, alors qu'un simple lavage de l'organe supprime l'action de l'αphényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol. On a montré d'autre part que l'effet du Propivane sur l'hypertension et la bradycardie produites par l'adrénaline était très faible ainsi que son action inhibitrice sur le pneumogastrique cardiaque. Des expériences chez le lapin uréthanisé et soumis à la res-

piration artificielle ont nécessité l'injection à doses répétées de 36 mg./kg. pour rendre le vague inexcitable.

D'administration facile, ce médicament est bien toléré en ingestion et par suppositoires, pour les malades couchés et urgents, on utilise la voie parentérale. Les essais thérapeutiques ont été faits sur une centaine de malades fonctionnels : dyspeptiques, neurotonies digestives, etc., et sur une douzaine de malades organiques : lithiases biliaires, ulcus digestifs. Le 177 R. P. s'est révélé comme une thérapeutique intéressante, à peine deux à trois fois moins efficace que l'atropine sur le spasme acétylcholinique de l'intestin isolé, il est au moins 200 fois moins actif sur le cœur et presque 5.000 fois moins mydriatique qu'elle.

Le diphenyl-acétate de diéthylamino-éthanol ou Trasentine

La Trasentine a l'action de l'atropine, étant donné qu'elle inhibe à très faible dose les auto-contractions *in vitro* de l'intestin de cobaye et qu'elle est antagonisme de la pilocarpine et de l'acétylcholine, elle a également l'effet antispasmodique de la papavérine puisqu'elle arrête les spasmes provoqués par le chlorure de baryum. Son action antagoniste vis-à-vis de l'histamine et la spinacine est plus faible. Son inhibition de la motilité gastrique et de la sécrétion est plus forte chez le chien que chez l'homme où elle n'inhibe pas de façon appréciable l'action de la spinacine qui favorise la sécrétion gastrique.

L'étude expérimentale du chlorhydrate de trasentine a été particulièrement poussée chez le lapin où les doses léthales sont de 500 mg. par kilog en intra-musculaire et de 30 mg. en intra-veineuse, les doses amènent une dépression, puis la paralysie du cerveau. Les convulsions qui apparaissent entre temps amènent l'asphyxie, la respiration s'arrête avant le cœur qui est déprimé par action directe sur le muscle et par excitation des extrémités du vague. A haute dose elle paralyse les extrémités vagues allant au cœur, mais est beaucoup plus faible que l'atropine à cet égard. A doses modérées, elle amène une chute passagère de la pression sanguine, un relâchement des muscles bronchiaux, de l'utérus. Elle relâche la veine mésentérique du mouton, l'intestin isolé de lapin, l'urètre du taureau, la vésicule biliaire.

Tout récemment on a préparé la *Trasentine 6H* qui est le *cyclohexylphénylacétyl* du *éthylamino-éthanol*. Alors que par voie intra-péritonéale chez la souris, la dose toxi-

que est de 0 gr. 29 par kg. pour la trasentine, elle est de 0 gr. 24 pour la trasentine 6H et de 0 gr. 325 pour le sulfate d'atropine. Par administration de doses submortelles à la souris, on obtient les mêmes symptômes d'intoxication pour les deux produits, mais les phénomènes sont beaucoup plus lents dans le cas de la Trasentine 6H : l'on constate un ralentissement de la respiration, une faiblesse des membres postérieurs, des crampes des membres antérieurs, le bleuissement du nez, etc.

La trasentine 6H est plus active que la trasentine sur l'intestin isolé : alors que le jéjunum et l'iléon sont inhibés par des doses de $1/5.000.000^{\circ}$ jusqu'à $1/2.000.000^{\circ}$ par la trasentine 6H, la trasentine n'agit seulement qu'à des concentrations de $1/1.000.00^{\circ}$. Des essais ultérieurs sur l'intestin de chat ont montré que le cyclo-héxyl-phényl-acétyl du diéthylamino-éthanol a une double action sur l'intestin.

1° Il neutralise des spasmes provoqués par l'ésérine à la concentration de $1/1.000.000^{\circ}$ à des doses de $1/500.000^{\circ}$, alors qu'il faut $1/600.000^{\circ}$ pour l'atropine.

2° Il arrête les contractions dues au chlorure de baryum à la dose de $1/5.000^{\circ}$, alors que le sulfate d'atropine n'agit évidemment pas dans ce cas. La trasentine 6H inhibe de plus les contractions spontanées de l'utérus amenées par la pilocarpine chez l'utérus de cobaye isolé. Son action mydriatique est réelle, quoique plus faible que celle de l'atropine.

La trasentine s'est révélée en ces derniers temps d'un emploi thérapeutique précieux. On l'a utilisée en injection intra-veineuse pour obtenir un soulagement instantané de la douleur spasmodique causée par des calculs biliaires vésicaux-urétraux. En gastro-entérologie à la dose de 75 mg. on a obtenu chez une femme souffrant depuis sept semaines de graves douleurs abdominales après manger, réfractaires aux opiacés, un soulagement appréciable. Dernièrement on a constaté par des essais sur l'ovaire et l'utérus de lapin qu'administrée en sous-cutanée à la dose de 75 à 300 mg., la trasentine favorise le développement du follicule chez le lapin impubère. Quant à l'utérus on observe une phase œstrogène typique qui peut être transformée par un traitement consécutif à la progestérone en phase pré-gravide, l'utérus augmente de volume. Chez la lapine adulte on observe une hypertrophie de l'utérus, un mûrissement

augmenté du follicule et dans certains cas l'ovulation. On trouve des points hémorragiques chez les deux groupes d'animaux. On explique cet effet gonadotrope de la trasentine par une action sur l'hypophyse dans son détour sur le sympathique.

*L'ester tropique du 3-diéthylamino-2-2 diméthyl propanol
ou Syntropan*

On utilise le sel sous forme de phosphate. Chez les rongeurs, l'atropine et le syntropan sont également toxiques sous différentes conditions expérimentales. Les chats supportent des doses plus considérables de syntropan que d'atropine. Chez le même animal de laboratoire, l'action mydriatique du syntropan est environ cent fois plus faible que celle de l'atropine. On obtient chez le lapin anesthésié à l'uréthane l'inhibition de la sécrétion salivaire après administration de pilocarpine. L'action inhibitrice du syntropan sur le parasympathique, mesurée par l'arrêt de l'abaissement de la pression sanguine après acétylcholine sur le chat est au moins 500 fois plus faible que celle de l'atropine. Du point de vue thérapeutique, l'injection intra-veineuse d'un centigramme par kg. de syntropan amène chez des sujets normaux de faibles troubles vaso-moteurs ou des phénomènes sympathiques discrets, chez les épileptiques il y a souvent production de crises typiques généralisées ou des convulsions généralisées, chez les malades atteints de commotions cérébrales des crises de larme ou de rire, des aphasies transitoires, des pertes de la vision.

Les conclusions d'ordre général amenées par l'étude précédente sont les suivantes :

L'activité pharmacodynamique est conditionnée par la fonction amino-alcool qui détermine la *qualité* du corps, par la fonction *acide* qui en influence l'*activité*.

Les esters d'amino-éthanol et propanol de la série arylaliphatique sont doués d'une action aussi bien « neurotrope » que « musculotrope ». Les esters d'amino-pentanol se comportent par contre comme des poisons musculotropes analogues à la papavérine tandis que les esters de la par-hydroxypipéridine se sont montrés inactifs.

En ce qui concerne « l'acide », les esters d'acides gras légers commencent à acquérir une activité spasmodique lorsqu'ils comptent au moins six atomes de carbone (acide diéthyl-éthyl-butyl-dibutyl acétique), les esters d'acides

aromatiques sont antispasmodiques, sauf dans les cas des acides para-nitro et para-amino benzoïques. Les esters benziliques sont des spasmodiques puissants doués de propriétés anesthésiques locales, tandis que les esters phénoxy-acétiques sont inactifs. C'est la série des acides phényl-aliphatiques du type Ar/R CH-COCH qui donne les esters les plus intéressants : l' α phényl-valérate du diéthylamino-éthanol a le coefficient thérapeutique le plus avantageux et est peu toxique. Puisque ni l' α phényl-valérate de soude, ni le diéthylamino-éthanol ne sont antispasmodiques, c'est la fonction « *ester d'amino-alcool* » qui est le *substratum des propriétés spasmodiques*. Cette activité spasmodique croît avec la longueur de la chaîne aliphatique jusqu'à l'amyle pour diminuer ensuite.

La toxicité de ces corps *croît avec le nombre d'atomes de carbone de l'alcool* : c'est ainsi que les esters d'amino-éthanol sont moins toxiques que ceux d'amino-propanol, eux-mêmes moins toxiques que ceux d'amino-pentanol. Le benzilate d'amino-éthanol est le plus toxique. Les iodométhylates ne sont pas plus actifs que les chlorhydrates correspondants mais sont plus toxiques et se comportent comme des ammonium quaternaires.

Deuxième Partie

Parmi tous les spasmolytiques de synthèse de cette série, nous nous sommes intéressés à un nouvel antispasmodique (1), l'ester phénylcinnamique du diéthylamino-éthanol préparé par M. J. Detrié, et à l'ester phénylbenzacétique du diéthylamino-éthanol déjà signalé par Th. Wagner, Jauregg, H. Arnold et Born (32). Ces corps ont été étudiés sous forme de leur chlorhydrate.

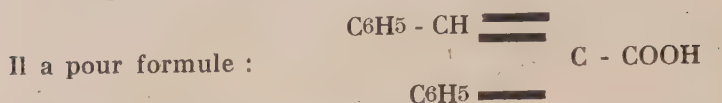
L'ester phénylcinnamique du diéthylaminoéthanol

Nous étudierons d'abord la préparation et les caractères chimiques du corps, puis sa toxicité, son action antispasmodique, son action sur le pneumogastrique, la pression artérielle, et enfin son pouvoir anesthésique.

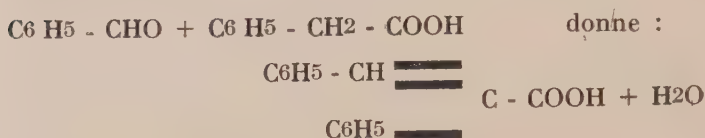
(1) Nous adressons nos vifs remerciements aux Laboratoires Clin qui ont gracieusement mis à notre disposition les corps que nous avons étudiés.

I. — PRÉPARATION ET CONSTANTES CHIMIQUES.

L'acide phénylcinnamique et sa préparation :

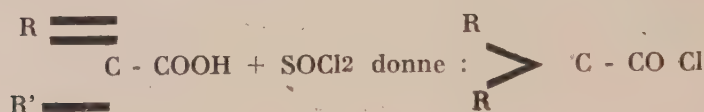


On l'obtient par condensation de l'aldéhyde benzoïque et de l'acide phénylacétique (réaction de Ogialoro).

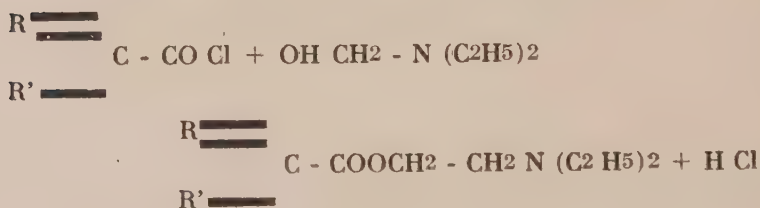


Son point de fusion est de 172 à 173° (bloc) .

Cet acide est transformé en chlorure par le chlorure de thionyle.



L'esthérification par le diéthylaminoéthanol s'obtient par condensation de ce chlorure avec un léger excès de diéthylaminoéthanol en présence d'éther anhydre.



On obtient ainsi le chlorhydrate qui est purifié par des cristallisations successives dans l'alcool éthylique.

Constantes chimiques. — Les constantes chimiques de

l'ester du diéthylaminoéthanol de l'acide phénylcinnamique sont les suivantes :

Poids moléculaire : 359,5.

Pourcentage calculé : CL % — 9,87 N % — 3,89.

» trouvé : CL % — 9,80 N % — 3,95.

Point de fusion : 138° (bloc).

Ce corps est très soluble dans l'eau : une partie dans une partie d'eau à 20°.

II. — TOXICITÉ.

Nous avons établi la toxicité du phénylcinnamate du diéthylamino-éthanol sur la souris et le chien.

1° La toxicité chez la souris a été déterminée en pratiquant des injections sous-cutanées et en notant les doses capables d'amener la mort de l'animal en 48 heures.. Nous avons obtenu les résultats suivants résumés dans le tableau ci-dessous :

<i>Doses en gr. par kg.</i>	<i>Etat de l'animal</i>	
0,005	Survie	Survie
0,025	Survie	Survie
0,050	Survie	Survie
0,250	Survie	Survie
0,300	Mort	Survie
0,400	Mort	Mort
0,500	Mort	Mort

La limite toxique en sous-cutanée est donc chez la souris de 0 gr. 30 par kg.

2° La toxicité chez le chien a été étudiée en utilisant la méthode de perfusion rapide en 30 minutes de M. Tiffeneau, Jeanne Lévy et Pichot (33). Les chiens utilisés pesaient entre 3 et 8 kg. Ils étaient anesthésiés au chloralose (0 gr. 10 par kg.) et non soumis à la respiration artificielle.

Nous avons procédé à l'injection continue d'une solu-

tion diluée de phénylcinnamate du diéthylamino-éthanol par une canule introduite dans la veine fémorale. On a choisi le rythme de l'injection pour que la mort de l'animal survienne dans un temps variant généralement entre 20 et 45 minutes. La mort de l'animal était constatée par l'arrêt du cœur enregistré par l'inscription de la pression artérielle pendant toute la durée de l'expérience.

Voici le protocole de quelques-unes de nos expériences :

Expérience N° 4. — Sur un chien de 5 kg., l'on pratique la perfusion d'une solution de phénylcinnamate du diéthylaminoéthanol à 1/2 %, la vitesse de perfusion étant de 2 cc. par minute l'animal n'est pas mort au bout de 40 minutes, il a donc supporté l'injection de 80 cc., c'est-à-dire de 40 cgr. de produit, ce qui nous donne 8 cg. par kg.

Expérience N° 7. — Sur un chien de 6 kg. 5, la perfusion d'une solution de notre produit à 1/2 % à la vitesse de 2 cc. 6 par minute amène la mort de l'animal en 45 minutes, ce qui correspond à 133 cc. ou à 66 cg. 5, ce qui fait 10 cg. 2 par kilogram. L'animal n'était pas mort en 35 minutes, avec 91 cc.

Expérience N° 11. — Sur un chien de 3 kg. 5, la perfusion d'une solution de phénylcinnamate du diéthylamino-éthanol à 1/2 % à la vitesse de 2 cc. entraîne la mort en 13 minutes 1/2. La quantité de liquide perfusé est de 28 cc. 5, donc de 14 cg. 25 ou de 4 cg. par kg.

Expérience N° 14. — Sur un chien de 5 kg. chloralosé et soumis par exception à la respiration artificielle, la perfusion d'une solution de l'anti-spasmodique à 1/2 % au rythme de 3 cc. par minute amène l'arrêt du cœur en 18 minutes 40, donc, après injection de 56 cc. de solution ou 28 cg. de produit, ce qui fait 5 cg., 6 par kg.

Expérience N° 15. — Un chien de 4 kg. soumis à la perfusion d'une solution de phénylcinnamate du diéthylaminoéthanol à 1/2 % à la vitesse de 2 cc. par minute meurt en 24 minutes. Le total du liquide perfusé est de 46 cc. 4, ce qui représente 23 cg. 2 ou 5 cc. 8 par kg. L'animal a été en proie à de fortes convulsions.

Expérience N° 18. — La perfusion d'une solution du spasmodique à 1/2 % injectée au rythme de 2 cc. par minute à un chien de 4 kg. amène la mort de l'animal en

32 minutes, donc pour un volume total de 64 cc., c'est-à-dire pour 32 cg. ou 7 cg. 1 par kg.

Nous avons résumé les résultats précédents dans un tableau :

Poids du chien en kg.	C. C. perfusés par minute	Titre de la solution	Quantité solution perfusée	Durée perfusion en minutes	Dose perfusée en cgr.	Dose toxique en cgr. par kg.
5	2	0,50	80	40	40	8
6,5	2,6	0,50	133	45	66,5	10,2
3,5	2,1	0,50	28,5	13,5	14,25	4
5	3	0,50	56	18,4	28	5,6
4	2	0,50	46,4	24	23,2	5,8
4,5	2	0,50	64	32	32	7,1

La dose minima mortelle moyenne en cg. par kg. est donc de 7 cg. 2 par kg.

L'on constate un écart considérable entre cette dose minima mortelle moyenne et les doses mortelles individuelles.. Cette méthode perfusion rapide qui donne d'excellents résultats pour le dosage des glucosides digitaliques ne semble pas donner ici entière satisfaction.

III. — ACTION ANTISPASMODIQUE.

Les propriétés spasmolytiques de ce composé ont été étudiées sur l'intestin du chien.. Nous avons d'abord constaté l'action de l'antispasmodique sur l'intestin isolé normal, puis sur l'intestin isolé soumis à l'action contracturante, soit de la pilocarpine, soit du chlorure de baryum.

1° Action sur l'intestin isolé normal :

L'injection de l'ester phénylcinnamique du diéthyl-amino-éthanol provoque à des concentrations de :

1 pour 50.000 Diminution des contractions, puis arrêt.
1 pour 100.000 Diminution des contractions, puis arrêt.

PLANCHE I

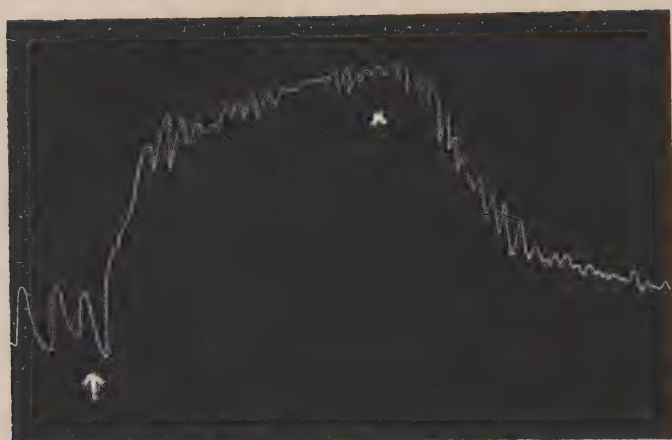


Fig. 1 : A la flèche, action de 1 pour 1.000.000 de pilocarpine.
A la croix, addition de 1 pour 200.000 de l'ester phénylcinnamique du diéthylaminoéthanol.

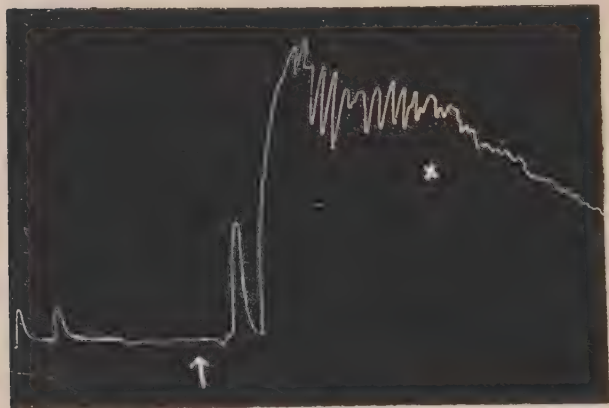


Fig. 2 : A la flèche, action de 1 pour 2.000 de chlorure de baryum.
A la croix, addition de 1 pour 50.000 d'ester phénylcinnamique du diéthylaminoéthanol.

1 pour	200.000	Diminution du nombre et de l'amplitude des contractions.
1 pour	300.000	L'arrêt des contractions.
1 pour	400.000	Dans un cas, l'arrêt des contractions. Dans un autre, la diminution très nette de l'amplitude et du nombre des contractions.
1 pour	500.000	Diminution très accusée du nombre des contractions avec arrêt périodique.
1 pour	1.000.000	Une chute de tonus marquée avec diminution du nombre et de l'amplitude des contractions.

2° Action sur l'intestin isolé soumis à l'action contracturante de la pilocarpine :

L'on provoque la contracture pilocarpinique pour des doses égales à 1/1.000.000°, au maximum de la contraction, l'on fait une injection de 1/200.000° de phénylcinnamate du diéthylaminoéthanol. L'on observe une chute nette du tonus, puis un retour pour contraction normale de l'intestin. A ce moment, l'injection de nitrate de pilocarpine à 1/100.000° ne provoque qu'une légère hypertonie arrêtée par l'injection de 1/100.000° de phénylcinnamate du diéthylaminoéthanol.

D'autre part, l'injection de 1/50.000° de spasmolytique sur l'intestin normal diminue le nombre et l'amplitude des contractions ; si l'on fait ensuite, sur le même intestin, une injection postérieure de 1/1.000.000° de nitrate de pilocarpine, l'on n'observe plus le spasme pilocarpinique classique.

Le phénylcinnamate du diéthylamino-éthanol amène donc nettement :

- a) une diminution du spasme nerveux pilocarpinique ;
- b) la suppression de ce spasme par injection préalable.

3° Action sur l'intestin isolé soumis à l'action contracturante du chlorure de baryum :

L'on provoque un spasme très net par injection de 1/2.000° de chlorure de baryum, l'injection de 1/50.000° du spasmolytique amène une chute nette du tonus. Si à l'intestin normal, l'on injecte une solution de phénylcinnamate du diéthylamino-éthanol à 1/100.000°, il se produit une

diminution du tonus et on constate l'absence de contractions par injection de 1/1.000^e de chlorure de baryum.

Le phénylcinnamate du diéthylamino-éthanol produit donc :

a) une diminution très nette du spasme musculaire au chlorure de baryum ;

b) la suppression de ce spasme par injection préalable.

IV. — ACTION SUR LE PNEUMOGASTRIQUE ET LA PRESSION ARTÉRIELLE.

L'action de notre anti-spasmodique sur le pneumogastrique et la pression artérielle a été étudiée chez le chien anesthésié au chloralose et soumis à une injection préalable d'adrénaline..

Voici le protocole de quelques-unes de nos expériences :

Expérience N° 8. — Chez un chien de 6 kg. anesthésié par une injection de 0 gr. 60 de chloralose dissous dans du sérum physiologique, l'on pratique une injection normale d'adrénaline au 5/100^e. Il en résulte une excitation du vague par bradycardie réflexe. L'on injecte à ce moment une solution de phénylcinnamate du diéthylamino-éthanol à 1 %, à raison de 5 mg. par kg. L'on constate que le vague ne répond pratiquement plus aux excitations. Une injection de 4/100^e d'adrénaline amène une phase de bradycardie réflexe, vagale de très courte durée, l'on note que l'action de l'adrénaline est très prolongée par rapport à la normale. Après une seconde injection de 10 mgr. par kg. du spasmodytique, le pneumogastrique ne répond plus à l'excitation. Une troisième injection d'adrénaline à 4/100^e n'amène plus chez l'animal de bradycardie réflexe d'origine vagale.

Cependant, la courbe d'adrénaline est encore prolongée, mais moins marquée que la précédente. L'enregistrement du pouls rénal montre que ce dernier suit les courbes d'adrénaline.

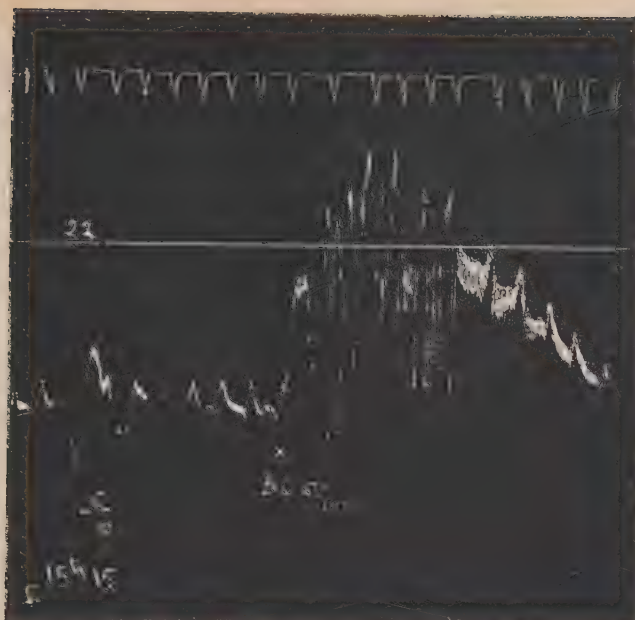


Fig. 3 : Chien 8 kg. chloralosé (0 gr. 10 par kg.).
 Temps I : 1^{re} ligne : Mouvements respiratoires enregistrés
 par le pneumographe de Tournade.
 2 ligne : Pression carotidienne enregistrée avec le mano-
 mètre à mercure. Excitation du nerf X. avec le courant
 d'induction du chariot de Dubois Reymond.
 La croix indique l'injection intra-veineuse de 5/100^e d'adré-
 naline.

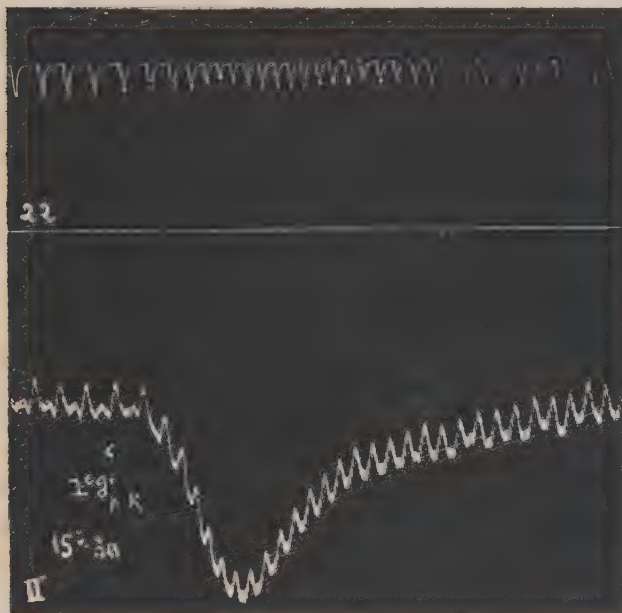


Fig. 4 : Temps II : 1^{re} ligne : Pneumographe.
 2^e ligne : La croix indique l'injection intra-veineuse de 1 cg.
 par kg. de l'ester phénylcinnamique du diéthylamino-
 éthanol.

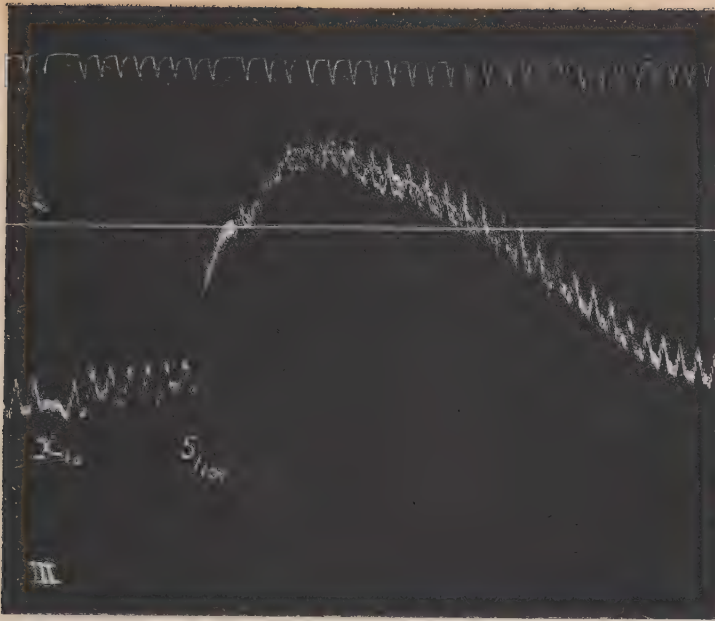


Fig. 5 : Temps 3 : 1^{re} ligne : Mouvements respiratoires enregistrés par le pneumographe de Tournade.
2^e ligne : Pression carotidienne enregistrée avec le manomètre à mercure. Excitation du X avec le courant d'induction.
A la croix, injection de 5/100^e de mgr. d'adrénaline.

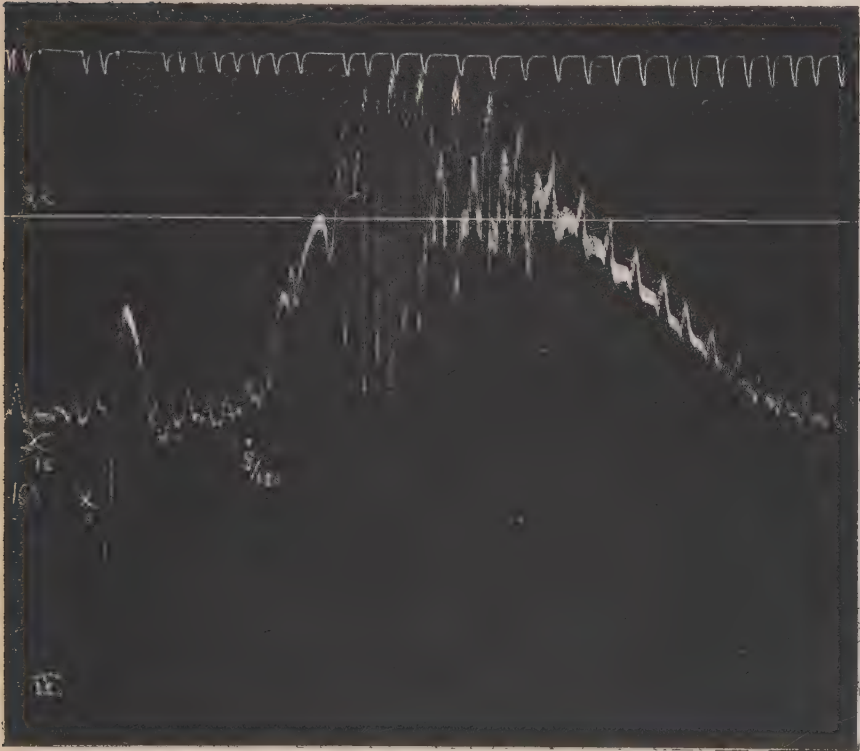


Fig.6 : Temps 4 : 1^{re} ligne : Pneumographe.
2^e ligne : Pression carotidienne. Excitation du X, injection intra-veineuse de 5/100^e de mgr. d'adrénaline.

Expérience N° 12. — Sur un chien de 8 kg., l'on commence par exciter le pneumogastrique (X. 10), puis l'on pratique une injection d'adrénaline à 5/100°, puis l'injection d'un cgr. par kg. d'une solution de phénylcinnamate du diéthylamino-éthanol. L'on constate une hypotension, l'excitation du vague ne produit aucun effet. Après une seconde injection d'adrénaline, il ne se produit pas de réflexe d'origine vagale, la courbe d'adrénaline est prolongée et le pneumogastrique ne répond plus qu'à l'excitation XO. Une troisième injection d'adrénaline fait réapparaître la bradycardie, le vague n'est donc plus paralysé.

Une seconde injection de 2 cgr. par kg. du spasmolytique à 1% entraîne l'hypotension très marquée, le vague ne répond plus à l'excitation XO.

A la 4^e injection d'adrénaline, il n'y a pas de bradycardie réflexe d'origine vagale, le vague ne répond plus à l'excitation XO.

Une 5^e injection d'adrénaline voit la réapparition de la bradycardie réflexe, et une troisième injection de 3 cgr. par kg. de l'antispasmodique entraîne la mort de l'animal.

L'enregistrement de la respiration montre à chaque injection du produit une légère polypnée.

Expérience N° 18. — L'on pratique à un chien de 6 kg. chloralosé une injection normale d'adrénaline à 4/100°, le vague répond à l'excitation X.10.

Une première injection de 1 cgr. par kg. du spasmolytique produit une hypotension. Le vague ne répond plus à l'excitation X.5. Une seconde injection d'adrénaline à 4/100° n'amène plus de bradycardie réflexe, la courbe d'adrénaline est prolongée.

Une nouvelle injection de 1 cgr. par kg. de phénylcinnamate du diéthylamino-éthanol produit le même effet hypotenseur. L'on constate la même suppression de l'excitation du vague et la suppression de la bradycardie réflexe après une troisième injection d'adrénaline.

Nous concluons de ces essais que l'ester phénylcinnamique du diéthyl-amino-éthanol possède :

1° Des propriétés hypotensives marquées : l'injection de 10 mg. par kg. produit en effet une hypotension.

PLANCHE IV

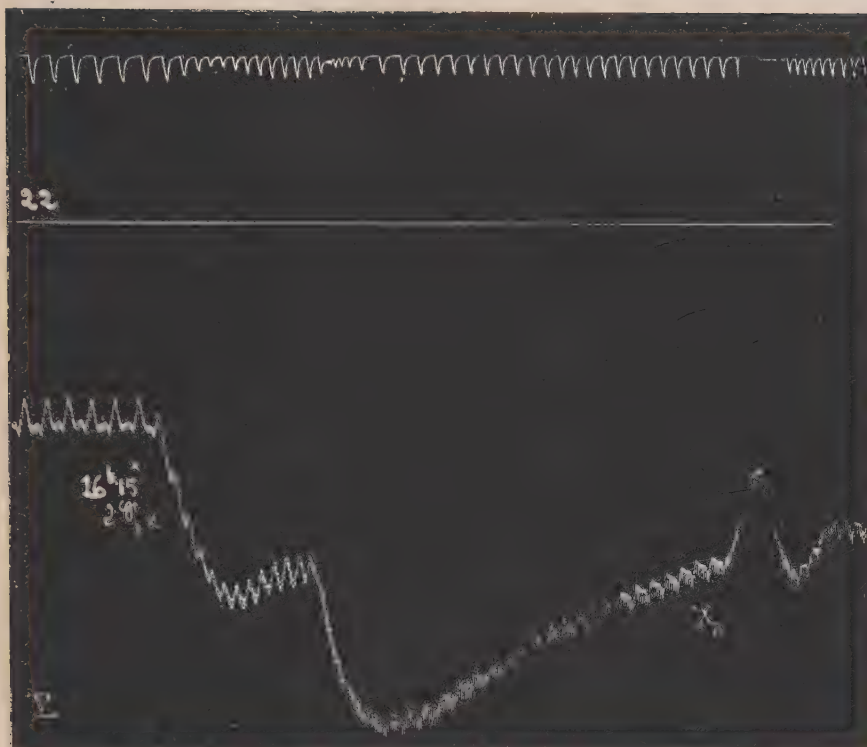


Fig. 7 : Temps 5 : 1^{re} ligne : Mouvements respiratoires enregistrés par le pneumographe de Tournadre.

2^e ligne : Pression carotidienne enregistrée avec le manomètre à mercure.

A la croix, injection de 2 cgr. par kg. de l'ester phénylcinnamique du diéthylaminoéthanol.

PLANCHE V

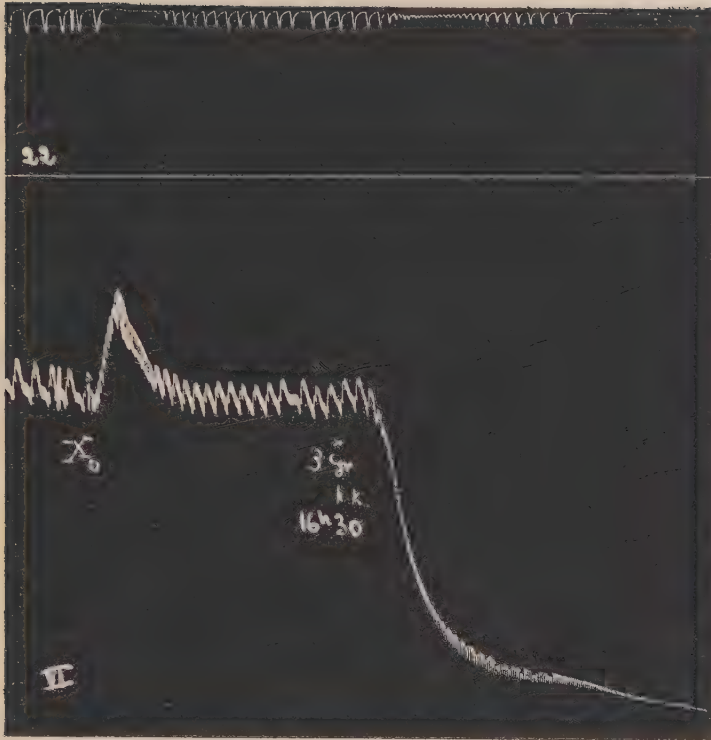


Fig. 8 : Temps 6 : 1^{re} ligne : Pneumographe.
 2^e ligne : Pression carotidienne enregistrée avec le manomètre à mercure.
 Excitation du X. A la croix, injection intra-veineuse de 3 cgr. par kg. de l'ester phénylcinnamique du diéthylamino-éthanol.

2° La propriété de paralyser le vague à des doses de 1 cgr. par kg. et pour 20 à 30 minutes. L'injection répétée amène une paralysie vagale plus durable.

V. — POUVOIR ANESTHÉSIQUE DE L'ESTER PHÉNYLCINNAMIQUE DU DIÉTHYLAMINO-ÉTHANOL.

1° Il a été étudié par instillation oculaire suivant la méthode de Régnier (34) sur le lapin.

L'on procède de la façon suivante : L'on vérifie d'abord le réflexe normal de l'animal en excitant au début de l'essai à la minute 0 la cornée à l'aide d'un crin fin. Il doit y avoir fermeture complète de la paupière. 4 minutes après, l'on vérifie encore si le réflexe est normal et l'on procède ensuite à l'anesthésie de l'œil : le lapin est couché, la tête inclinée, l'œil ouvert, de façon à ce que le globe oculaire regarde en haut. A la minute 4 1/2, l'on place sur la cornée une goutte de la solution tiédie au bain-marie à 40°, l'œil est maintenu ouvert ; après une minute d'attente, l'on recommence comme précédemment et l'on observe une nouvelle minute d'attente.

On laisse l'animal libéré au repos 1 minute 30 secondes et l'on recherche s'il y a anesthésie. Donc, à la minute 8, en tenant le lapin par le corps, mais en lui laissant la tête libre, l'on commence les excitations régulières au crin, de la cornée à un rythme voisin de 100 excitations à la minute.

Si l'on atteint la 100° excitation sans qu'il y ait eu fermeture des paupières, l'on recommence deux, puis trois, puis cinq minutes après et l'on continue ainsi de 5 en 5.

En suivant la technique précédente, nous avons obtenu en utilisant une solution à 3 % dans l'eau de phénylcinnamate du diéthylamino-éthanol, les résultats suivants :

<i>Temps</i>	<i>Résultats</i>
0	2 Gttes
2	2 »
4	100 »
7	100 »
10	100 »

15	100	»
20	100	»
25	100	»
30	100	»
35	100	»
40	100	»
45	100	»
50	75	»
55	75	»
60	75	»

L'instillation semblait douloureuse. L'on constatait un gonflement de la conjonctive et l'apparition d'un voile blanchâtre sur la cornée. Ce voile disparaissait au bout de 10 minutes environ. Des résultats précédents, nous concluons à une forte et longue anesthésie avec l'ester phénylcinnamique du diéthylamino-éthanol.

Nous avons recommencé l'expérience avec une solution huileuse de phénylcinnamate du diéthylamino-éthanol à l'état de base à 2 %. Nous avons obtenu les résultats suivants :

<i>Temps</i>	<i>Résultats</i>
0	2 Gttes
2	2 »
4	50 »
7	70 »
10	100 »
20	80 »
25	80 »
30	40 »
35	1 »
40	1 »

Si, dans ce cas, il n'y a pas de réaction conjonctivale, l'anesthésie est très fugace et lente à s'établir.

2° Nous avons également étudié le pouvoir anesthésique du phénylcinnamate du diéthylamino-éthanol selon la technique de la rachi-anesthésie du professeur F. Mercier (35).

Cette technique consiste à observer l'anesthésie des voies lombaires sensibles du sciatique par injection intrarachidienne. L'animal choisi est le chien. On prend comme

test d'anesthésie la suppression de toute réponse musculaire motrice et de toute influence sur la respiration ou la pression artérielle enregistrée graphiquement. Les excitations sont produites sur le bout central du sciatique dénudé par un courant faradique (chariot de Dubois Raymond). L'on suit ainsi l'expérience anesthésique entièrement de son début (suppression des phénomènes réflexes) jusqu'à sa fin (retour de ces phénomènes). Voici le protocole de deux de nos expériences :

Expérience N° 4. — Chez un chien de 4 kg., on pratique une ponction lombaire. L'on constate par action de 3 cc. d'une solution de campho-sulfonate de l'ester phénylcinnamique du diéthylamino-éthanol à 5 % que le sciatique répond encore à l'excitation SE. 5. Il n'est donc pas totalement paralysé.

Expérience n° 7. — Sur un chien de 3 kilos, après ponction lombaire et action de 3 cc. d'une solution de chlorhydrate de l'ester phénylcinnamique du diéthylamino-éthanol à 5 %, la rachianesthésie s'installe lentement au bout de 10 minutes, le sciatique ne répond plus à l'excitation, la rachianesthésie dure encore 1 h. 1/2 après l'injection.

Nous pouvons donc conclure à un pouvoir anesthésique marqué de notre antispasmodique.

L'ester phénylbenzylacétique du diéthylaminoéthanol

Nous suivrons pour l'étude de ce composé, le même plan que précédemment :

I. — PRÉPARATION ET CONSTANTES CHIMIQUES.

L'acide benzylphénylacétique est obtenu par réduction électrolytique de l'acide phénylcinnamique en présence de soude. On estérifie comme précédemment et l'on obtient un chlorhydrate dont les constantes sont les suivantes :

Poids moléculaire : 361,5.

Pourcentage calculé Cl % : 9,82

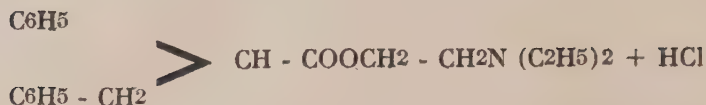
N % : 3,87

Pourcentage trouvé Cl % : 9,79

N % : 3,88

Point de fusion : 113° (bloc).

Sa formule est la suivante :



Très soluble dans l'eau, une partie pour une partie d'eau à 20°.

Ces constantes correspondent à celles données par Th. Wagner-Jauregg et Arnold.

II. — TOXICITÉ DU CHLORHYDRATE DE L'ESTER PHÉNYLBENZYLACÉTIQUE DU DIÉTHYLAMINO-ÉTHANOL

1° Chez la souris, la toxicité de ce composé a été établie comme précédemment, l'injection sous-cutanée a donné les résultats suivants :

<i>Doses en gr. par kg.</i>	<i>Etat de l'animal</i>
0.005	survie - survie
0.025	survie - survie
0.050	survie - survie
0.250	mort - mort
0.500	mort - mort
0.100	survie - survie
0.200	survie - mort

La limite toxique en sous-cutanée chez la souris est donc, pour le phénylbenzylacétate du diéthylamino-éthanol, de 0 gr. 20 par kilo.

2° Chez le chien, la méthode de perfusion rapide a été appliquée à un certain nombre d'animaux. Voici le protocole de quelques expériences.

Expérience n° 3. — Sur un chien de 6 kg., la perfusion d'une solution à 1/2 %, du produit à la vitesse de 1 cc. 5 par minute, amène la mort en 80 minutes, donc après injection de 120 cc. de liquide, ce qui correspond à 0 gr. 60 pour

le total et à 0 gr. 10 par kg. L'animal n'était pas mort après 45 minutes et 67 cc. 5.

Expérience n° 5. — La perfusion d'une solution du spasmolytique à 1/2 %, sur un chien de 4 kg. 5, au rythme de 1 cc. 6 par minute, entraîne la mort en 55 minutes, après 90 cc., ou 45 cgr., c'est-à-dire 10 cgr. par kg.

Expérience n° 9. — Sur un chien de 7 kg. 5, la perfusion d'une solution à 1/2 % de l'antispasmodique, au rythme de 4 cc. par minute, amène la mort en 51 minutes, donc pour 193 cc. au total, c'est-à-dire 0 gr. 96 ou 10 cgr. par kg.

Expérience n° 12. — Sur un chien de 5 kg. 5, la perfusion d'une solution à 1 % du produit, au rythme de 1 cc. par minute, provoque l'arrêt du cœur en 30 minutes, après 53 cc., ou 0 gr. 53, ce qui fait 9 cgr. 6 par kg.

Expérience n° 15. — La mort survient en 34 minutes, sur un chien de 6 kg. 5, perfusé avec une solution de P2 à 1 %, donc pour 75 cc., ou 0 gr. 75, ou 11 cgr. par kg.

Expérience n° 17. — Chez un chien de 7 kg. 300, la perfusion du spasmolytique, la solution à 1 %, au rythme de 1 cc. 7 par minute, amène la mort en 42 minutes, avec 71,4 cc., soit 0 gr. 714 au total, ou 9 cgr. 7 par kg.

Expérience n° 23. — Chez un chien de 20 kg., la perfusion d'une solution à 1 % de l'ester phénylbenzylacétique du diéthylamino-éthanol à la vitesse de 1 cc.8 par minute, provoque la mort de l'animal en 19 minutes, après 34 cc., ce qui correspond à 0 gr. 34 ou à 5 cgr. 6 par kg.

Expérience n° 24. — La perfusion du spasmolytique en solution 1 %, à raison de 1 cc. 6 par minute, provoque chez un chien de 6 kg., la mort en 33 minutes et après 54 cc. 8, ce qui fait 0 gr. 548 au total, c'est-à-dire 9 cgr. 1 par kg.

Expérience n° 26. — Un chien de 4 kg. 5, perfusé avec une solution à 1 % du produit, à la vitesse de 1 cc. 5 par minute, meurt en 33 minutes, avec 49 cc. 5 de solution, soit 0 gr. 495, ou 0 gr. 11 par kg.

Expérience n° 30. — Sur un chien de 5 kg., la perfusion d'une solution du produit à 1 %, au rythme de 1 cc.. 6 par minute, amène la mort, en 24 minutes, avec 38 cc. 4 ou 0 gr. 384, ou 7 cgr. par kg. Les résultats de ces essais sont consignés dans le tableau suivant :

Poids du chien en kg.	C. C. perfusés par minute	Titre de la solution	Quantité solution perfusée	Durée perfusion en minutes	Dose perfusée en cgr.	Dose toxique en cgr. par kg.
6	1,5	0,50	120	80	60	10
4,5	1,6	0,50	90	55	45	10
7,5	4	0,50	193	51	96	12
5,5	1,7	1	53	30	53	9,6
6,5	2,2	1	75	34	75	11,3
7,3	1,7	1	71,4	42	71,4	9,7
6	1,6	1	54,8	33	54	9,1
6	1,8	1	34	19	34	5,61
4,5	1,5	1	49,5	33	49	11
5	1,6	1	38,4	24	38,4	7,5

La dose minimum mortelle en cgr. par kg. est donc de 10 cgr. 1. L'on constate dans cette série d'expériences, un écart plus faible que précédemment entre la dose mortelle minimum moyenne et la dose moyenne personnelle.

III. — ACTION ANTISPASMODIQUE

Comme précédemment, nous avons étudié l'action du spasmolytique sur l'intestin de chien isolé normal, puis sur l'intestin isolé soumis à l'action contracturante du nitrate de pilocarpine ou du chlorure de baryum.

1° - Action sur l'intestin isolé normal.

L'on constate pour des concentrations de :

- 1 pour 100.000, arrêt des contractions ;
- 1 pour 200.000, diminution puis arrêt des contractions ;

- 1 pour 400.000, l'arrêt des contractions ;
- 1 pour 1.000.000, l'arrêt des contractions ;
- 1 pour 2.000.000, diminution de l'amplitude des contractions.

L'on constate donc que le phénylbenzylacétate du diéthylamino-éthanol possède des propriétés inhibitrices sur l'intestin isolé normal.

2° - *Action sur l'intestin soumis à l'action contracturante de la pilocarpine.*

A un intestin normal, l'injection d'une solution à 1/500.000 de nitrate de pilocarpine amène un spasme très net. Si l'on fait une injection à 1/200.000 de phénylbenzylacétate du diéthylamino-éthanol, on constate une baisse très nette du spasme.

Une injection préalable du spasmolytique à 1/100.000 abaisse nettement le tonus et empêche la contracture par l'injection de 1/500.000 de nitrate de pilocarpine.

3° - *Action sur l'intestin soumis à l'action contracturante du chlorure de baryum.*

L'on injecte à un intestin normal, une solution à 1/1.000 de chlorure de baryum ; il se produit un spasme très net. Une baisse assez nette du spasme est enregistrée pour une injection de 1/200.000 du produit. Une nouvelle injection du spasmolytique à 1/200.000 n'amène pas grande modification.

L'on constate également qu'une injection de 1/200.000 du produit provoque une baisse du tonus et empêche la contracture amenée par injection de 1/2.000^e de chlorure de baryum.

Nous constatons donc que l'ester phénylbenzylacétique du dioéthylamino-éthanol possède comme l'ester phénylcinnamique du diéthylamino-éthanol, des propriétés spasmolytiques importantes, à la fois neurotropes et musculotropes.

PLANCHE VI



Fig. 9 : A la flèche, action de $1/500.000^e$ de pilocarpine.
La croix indique l'addition de $1/200.000^e$ de l'ester benzyl-
phényl acétique du diéthylaminoéthanol.



Fig. 10 : A la flèche, action de $1/100.000^e$ de chlorure de baryum.
La croix indique l'addition de $1/200.000^e$ de l'ester benzyl-
phényl acétique du diéthylaminoéthanol.

IV. — ACTION SUR LE PNEUMOGASTRIQUE ET LA PRESSION ARTÉRIELLE

Les expériences établies comme pour le phénylcinnamate du diéthylamino-éthanol ont montré que ce produit possédait également des propriétés hypotensives et amenait une paralysie sur le vague variable avec la dose, comme l'établit l'expérience suivante :

Expérience n° 13. — Sur un chien de 6 kg. chloralosé, l'on pratique une injection de 10 mg. par kg. d'une solution du spasmolytique 1 %. L'on constate une hypotension très marquée, le vague ne répond plus à l'excitation X 5. Avec une injection d'une solution d'adrénaline 5 %, on obtient une courbe très prolongée et une deuxième injection de 10 mg. par kg. du produit, en solution 1 %, amène une hypotension, le vague est inexcitable pour X. 0.

Une 3^e injection d'adrénaline à 4/100 produit le même effet que précédemment. Le vague répond à l'excitation X. 5. La paralysie est donc supprimée. Une troisième injection de 20 ^m/_m par kg. du produit, amène une hypotension et la paralysie du vague. L'adrénaline à 4/100 produit une courbe très prolongée. Une autre injection de 10 mg. du produit amène une hypotension très prolongée et une syncope adrénalinique suit une dernière injection à 4/100.

V. — ACTION ANESTHÉSIQUE

DE L'ESTE PHÉNYLBENZYLACÉTIQUE DU DIÉTHYLAMINO-ÉTHANOL

Nous avons opéré comme précédemment, suivant la méthode de Régnier. Nous avons obtenu les résultats suivants :

<i>Temps</i>	<i>Résultats</i>
0	2 gouttes
2	2 »

4	100	»
7	100	»
10	100	»
15	100	»
20	100	»
25	100	»
30	100	»
35	100	»
40	100	»
45	100	»
50	100	»
60	100	»
65	100	»
70	100	»
75	100	»
80	75	»
85	100	»
90	60	»
95		
100		

L'on retrouve ici les mêmes réactions conjonctivales que précédemment mais sensiblement atténuées ; l'on constate que le pouvoir anesthésique de l'ester phényl benzylacétique du diéthylamino-éthanol est légèrement plus fort que celui de l'ester phénylcinnamique du même alcool.

L'étude du pouvoir anesthésique par rachianesthésie donne les mêmes résultats que pour l'antispasmodique précédent.

Troisième Partie

Conclusions Générales

Dans la série des esters arylaromatiques des amino-alcools, les deux corps que nous avons étudiés : l'ester phénylcinnamique du diéthylamino-éthanol et l'ester benzylphénylacétique du même alcool nous ont donné les résultats suivants :

1° Du point de vue de la toxicité :

L'ester phénylcinnamique du diéthylamino-éthanol est plus toxique chez le chien que l'ester benzylphénylacétique du même alcool mais moins toxique que ce dernier chez la souris. Ces corps sont plus toxiques chez la souris que l'atropine (55-65 cgr. par kg.), mais moins que la papavérine (15-20 cgr. par kg.).

2° Ils produisent une hypotension marquée et de courte durée. Une paralysie vagale, fugace, avec de faibles doses, plus durable avec des doses fortes, mais jamais de longue durée.

3° Les deux corps provoquent l'anesthésie de la cornée et la rachianesthésie chez le chien lorsque l'on emploie des

solutions concentrées. Cette action semble plus marquée avec l'ester phénylcinnamique qu'avec l'ester benzylphénylacétique.

4° Enfin, du point de vue de leurs propriétés antispasmodiques : Ces deux antispasmodiques de synthèse apparaissent doués de propriétés spasmolytiques importantes réunissant l'effet neurotrope de l'atropine et l'effet musculotrope de la papavérine.

En résumé, il semble que l'on puisse conclure, de nos essais pharmacologiques, à l'utilisation possible de ces antispasmodiques de synthèse comme succédanés de l'atropine et surtout de la papavérine.

Vu et Approuvé,
Le Président du Jury :
F. MERCIER.

Vu et Approuvé,
Le Doyen :
L. CORNIL.

Vu et permis d'imprimer,
Aix, le 1942
Le Recteur : P. MARTINO

Index bibliographique

- 1 - Z.-M. BACQ. — La pharmacologie du système nerveux autonome et particulièrement du sympathique, d'après la théorie neurohumorale. (8^e Congrès de de l'Association des Physiologistes, Nancy, 1934.)
- 2 - A. BIEDL et REINER. — Pflügers. (*Arch. LXXIII*, 385, 1898.)
- 3 - BUCHHEIM. — Über die pharmakologische Gruppe des Atropins. (*Arch. exp. Path. und Pharmak*, V. 463, 1876.)
- 4 - K. FROMHERZ. — Die parasymphatisch-hemmenden Nervenwirkungen atropinartiggebauter Verbindungen. (*Arch. exp. Path. u. Pharmak.* CXXIII, 86, 1933.)
- 5 - B.-N. HALPERN. — (*Arch. Intern. Pharmacody. et Thérap.*, 1938, 59, page 150.)
- 6 - K. FROMHERZ. — Über die Mechanismen spasmolytischer Wirkungen. (*Kl. Woch*, 6, 1934.)
- 7 - K. FROMHERZ. — Atropine and Syntropan. A compara-

- tive study. (*Journ. of pharmacol. and exp. Ther.*, LX, I, 1937.)
- 8 - J. GAUTRELET. — Eléments de technique physiologique 1932. (Masson, éd.)
 - 9 - B.-N. HALPERN. — Sur quelques propriétés pharmacodynamiques d'un nouvel ester d'amino-alcool synthétique : le phénylpropylacétate du diéthylamino-éthanol. (*C. R. Soc. Biol.* CXXVI, 678, 1937.)
 - 10 - R. HAZARD. — Action dissociée exercée sur certains éléments du parasympathique par quelques dérivés du tropanol. (*Arch. intern. Pharmac. et Thér.*, XLI, 124, 1931.)
 - 11 - ABLEAUX, FERNET et Ch. HENRY. — (*Presse Médicale*, 22 mars 1939.)
 - 12 - Société Chirurgie, Toulouse. (*Presse Médicale*, 29 juillet 1939.)
 - 13 - MALFORD, W. THEWLIS. — (*Med. Times*, 67, 12-13, 1939.)
 - 14 - KARNEM SAMAAAN et KHULILL SAAD. — (*Quart. J. Pharm. Pharmacol.* II, 679-91, 1938.)
 - 15 - H. MECHELES, F. NEUVELT, N. STEINER et W.-G. MOTEL. — (*Am. J. Digestive Disease Nutrition*, 39, 46, 1939.)
 - 16 - E. HESSE et G. ZIMMERMANN. — Zur Wertbestimmung magen und darmlähmender Mittel. (*Kl. Woch.*, 1.986, 1933.)
 - 17 - C. HEYMANS et LADON. — Recherches physiologiques et pharmacologiques sur la tête isolée et le centre vague du chien. (*Arch. intern. Pharmacod. et Ther.*, XXX, 415, 1925.)
 - 18 - B.-V. ISSEKUTZ, M. LEINZINGER et Z. DIRNER. — Über die Wirkung der synthetischen Papaverinderivate I. (*Arch. exp. Path. und Pharmak.*, CLXIV, 158, 1932.)
 - 19 - B.-V. ISSEKUTZ, A. NYARY et E. BOH. — Über die Wirkung synthetischer Papaverinderivate II. (*Ibidem.*, p. 173.)
 - 20 - B.-V. ISSEKUTZ, LEINZINGER et B.-V. ISSEKUTZ. — Jr.

Oberflächenaktivität und spasmolytische Wirkungen. (*Arch. exp. Path. und Pharmac.*, 8, CLXXVI, 1934.)

- 21 - MOSES EIMHORM. — (*Am. J. Digestive Disease Nutrition*, 5, 12, 5, 1938.)
- 22 - J. EUZIÈRE, LAFON, ROCHE. — (*Arch. Sc. Méd. Biol.*, Montpellier et Languedoc, 196, 1938.)
- 23 - GRAHAM, J. D. P. et S. LAZARNS. — (*Inst. physiol. Unio. Glasgow. J. of pharmacol.* 69, 331, 341, 1940.)
- 24 - KURZOK, RAPHAEL, Edgar-G. MILKER. — (Jr. Hairy Gegerson et Al. Gegerson. Dép. gynécol. Biochimie coll. phgs. Columbia. Univers. New-York endocrinologie, 26, 827-828, 1840.)
- 25 - B.-V. ISSERUTZ. — Über die Wirkung der Tropheine und ihrer quaternären Ammoniumbasen. (*Zeit. exp. Path. und Pharmac.*, XIX, 99, 1918.)
- 26 - J.-R. JOHNSON et S.-R.-M. REYNOLDS. — A pharmacological study of a new drug : Diphenylacetyl-diethylaminoethanolester-hydrochloride. (*Journ. of Pharmacol. and exp. Ther.*, LIX, 365, 1937.)
- 27 - KREITMAIR. — Einige pharmakologische Eigenschaften des Pseudo-tropinbenzilsaureesters. (*Kl. Woch.*, 637, 1936.)
- 28 - D. LAPICQUE. — Excitants et paralysants dans le domaine du système nerveux autonome. (8^e Congrès de l'Association des Physiologistes, Nancy, 1934.)
- 29 - R. MEIER. — Trasentin. (*Kl. Woch.*, 1.423, 1936.)
- 30 - V. NEUJEAN. — Contribution à l'étude expérimentale de l'adrénaline. (*Arch. Intern. Pharmacod. et Ther.*, XIII, 45, 1904.)
- 31 - M. TIFFENEAU. — Comparaison des diverses adrénalines et de leurs homologues, d'après leur action sur la pression artérielle chez le chien atropinisé. (*C. R. Ac. Sc.*, CLXL, 36, 1915.)
- 32 - Th. WEGNA, JAUREGG, A. ARNOLD et BORN. — *Ber* 72. 1551-1561 (1939).

- 33 - M. TIFFENEAU, J. LEVY et J. PICHOT. — (*Paris-Médical*, 1925, t. 18, p. 562.)
- 34 - RÉGNIER. — (*Bull. Sc. Pharm.*, 1923. T. 30, p. 584.)
- 35 - F. MERCIER et J. RÉGNIER. — (*Bull. Sc. Pharm.*, 1930, T. 37, p. 314.)

Table des Matières

TABLE DES MATIERES

PAGES

PREMIERE PARTIE

Introduction	25
--------------------	----

DEUXIEME PARTIE

I. — L'Ester phénylcinnamique du diétylaminoéthanol	41
II. — L'Ester phénylbenzylacétique du diéthylaminoéthanol	59

TROISIEME PARTIE

Conclusions générales	69
Index bibliographique	71

Imprimerie D. D.
83, rue Saint-Jacques,
Marseille.

